



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor <i>HOXA5</i> that is induced by oxidative stress. (肺がん幹細胞の可塑性は酸化ストレスにより誘導される転写因子 <i>HOXA5</i> によって調整される。)
Author(s) 著 者	西條, 浩
Degree number 学位記番号	甲第 2825 号
Degree name 学位の種類	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2015-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲 第 2825 号	氏 名	西 條 浩
<p>論文題名</p> <p>Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor <i>HOXA5</i> that is induced by oxidative stress.</p> <p>研究目的</p> <p>がん幹細胞はがん治療に対する合理的な標的である。しかし近年、非がん幹細胞の可塑性、つまりがん幹細胞への脱分化が明らかとなってきた。それ故、可塑性を制御する分子メカニズムの解明はがん幹細胞を治療標的とする場合必要不可欠である。以前我々は、幹細胞遺伝子 <i>SOX2</i> が肺がん幹細胞特異的な遺伝子であることを報告した。そこで今回我々は、肺がん幹細胞の可塑性における基礎的検討と、<i>SOX2</i> を誘導する分子メカニズムの解明を目的に検討を行った。</p> <p>研究方法</p> <p>主にヒトの肺腺癌の細胞株である LHK2 を用い、Side population 法によりがん幹細胞として SP 細胞、非がん幹細胞として MP 細胞を分離した。可塑性の検討のため、SP 細胞、MP 細胞の single cell clone を樹立し解析した。可塑性を誘導するメカニズムとしてエピジェネティクスによる遺伝子制御を考え、LHK2 に <i>HDAC</i> 阻害剤を投与し、<i>SOX2</i> 発現を qRT-PCR で確認した。造腫瘍能の評価は sphere 形成により行った。また <i>SOX2</i> を誘導する分子を検索するため、UCSC の website から <i>SOX2</i> の promoter 領域にある遺伝子を検索し評価した。また脱分化の誘因を検討するため、LHK2 に酸化ストレスを加え評価した。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>Side population 法により、分化した MP 細胞から脱分化した SP 細胞が産み出される可能性が示唆され、SP 細胞・MP 細胞の single cell clone を樹立し詳細に検討した。結果、分化した非がん幹細胞（MP clone 細胞）から脱分化したがん幹細胞（SP 細胞）が産み出される可能性が示唆された。また MP clone 細胞に比べ SP clone 細胞では相対的に <i>SOX2</i> 発現が高く <i>SOX2</i> は脱分化に重要な遺伝子である可能性が示唆された。</p> <p>LHK2 に <i>HDAC</i> 阻害剤を投与した結果、<i>SOX2</i> 発現が上昇し、SP 細胞が増加した。また <i>HDAC</i> 阻害剤の投与にて sphere 形成能が増加した。そのため、ヒストンのアセ</p>			

チル化が肺がんにおいて肺がん幹細胞の誘導に重要であると考えられた。

*SOX2*を誘導する分子に関し、luciferase assay等の検討から *HOXA5*がその誘導に関与していることが示唆された。*HOXA5*は正常臓器や非がん幹細胞ではほとんどその発現が見られないが、*SOX2*誘導を引き起こす際にその発現が上昇することが示された。

また *HOXA5*は肺がんにおいてがん抑制遺伝子 *TP53*の発現を抑制している可能性が示唆された。*HOXA5*による *TP53*の抑制も非がん幹細胞の脱分化の原因の一つと考えられた。

肺がんにおける非がん幹細胞の脱分化を誘導する因子として、酸化ストレスが重要であると考えた。過酸化水素により酸化ストレスを加えた細胞は幹細胞特質を示し、*HOXA5*、*SOX2*の発現が上昇した。また過酸化水素処理を受けた細胞は *HDAC8*の発現が低下した。そのため、酸化ストレスにより *HDAC8*が抑制されヒストンのアセチル化が生じ、*HOXA5*が誘導された可能性が示唆された。また *HOXA5*が *SOX2*を誘導し、*TP53*を抑制することが、肺がんの脱分化に重要であると考えられた。

結論

肺の非がん幹細胞はがん幹細胞に脱分化し、そのメカニズムとしてエピジェネティックスによる遺伝子制御の可能性が示唆された。ヒストンのアセチル化により *HOXA5*が誘導され、結果、脱分化に重要な *SOX2*の誘導と *TP53*の抑制が引き起こされることが考えられた。ヒストンのアセチル化は酸化ストレスによる *HDAC8*の抑制により誘導されることが考えられた。以上より肺がんは酸化ストレスにより脱分化し、*HOXA5*はそのメカニズムに非常に重要な役割を演じている可能性が示唆された。そのため、*HOXA5*はがん幹細胞標的治療の理想的な標的に成り得ると考えられた。

論文審査の要旨及び担当者

(平成 27 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2825 号	氏 名	西條 浩
論文審査 担 当 者	主査 教授 高橋 弘毅	副査	准教授 鳥越 俊彦
	委員 教授 澤田 典均	委員	教授 鈴木 拓

論文題名	Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor <i>HOXA5</i> that is induced by oxidative stress. (肺がん幹細胞の可塑性は酸化ストレスにより誘導される転写因子 <i>HOXA5</i> によって調整される。)
結果の要旨 肺がんは、酸化ストレスにより HDAC8 が抑制されることで、HOXA5 のプロモーター領域がアセチル化され、誘導された HOXA5 が SOX2 を誘導し、一方で wild-type の p53 を抑制することで脱分化が起こる可能性が示唆された。本研究は医学博士の学位授与に値すると審査委員全員に認められた。	